

氏 名	いば ひかり 射場 日佳里			
学 位 の 種 類	博士（薬学）			
報 告 番 号	甲第 1877 号			
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 16 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）			
学 位 論 文 題 目	月経前症候群モデル動物の不安様症状に対する生薬配合薬の効果に関する研究			
論 文 審 査 委 員	（主 査）	福岡大学	教授	岩崎 克典
	（副 査）	福岡大学	教授	金城 順英
		福岡大学	教授	三島 健一

内 容 の 要 旨

【緒言】

月経前症候群（PMS）は月経前の不快な精神・身体的症状を特徴とする疾患である。その中でも、精神症状であるイライラや不安は重症度が高く、かつ頻発する症状として認められ、それらの症状は多くの女性の生活の質（QOL）を障害する。ゆえに、イライラや不安の症状緩和は PMS 治療における主要な目標となりうる。しかし、PMS 精神症状の標準治療とされる SSRI や低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤は副作用の発現が問題視され、あまり普及していないのが現状である。そこで、有望な補完代替療法として期待されているのが、漢方医学を理念とする生薬配合薬である。PMS に使用される生薬配合薬はいくつか存在するが、本研究では、その中でも一般用医薬品女性保健薬である命の母ホワイト（IHW）に着目した。PMS は疾患としての認識が低く、医療機関を受診していない女性は非常に多い。ゆえに、最も身近で手軽に入手が可能な IHW の有効性を解明することによって、PMS に悩む多くの女性の QOL 向上を目指した。

本研究では、PMS の不安症状に対する IHW の有効性を明らかにするため、ヒトの PMS 精神症状と同様の症状を示すモデル動物である PWD（Progesterone Withdrawal）ラットを用いて、PMS 様の不安症状に対する IHW の改善効果ならびに改善機序の検討を行った。

【1】PWD ラットの不安様症状発現機序の検討

まず、PWD ラットにおける不安様症状の発現機序について明らかにするため、不安症状に関与する GABA_A 受容体および 5-HT 受容体に着目し、行動薬理的検討を行った。GABA_A 受容体作動薬ならびに 5-HT 受容体シグナル調節薬を PWD ラットに投与し、高架式十字迷路試験を用いて不安様症状を評価した。その結果、PWD ラットの不安様症状は、GABA_A 受容体作動薬である muscimol、また 5-HT_{1A} 受容体作動薬である buspirone ならびに 5-HT₃ 受容体遮断薬である ondansetron によって有意に改善された。これらのことから、PWD ラット

の不安様症状の発現には、GABA_A 受容体、そして 5-HT_{1A} および 5-HT₃ 受容体シグナルが関与することが明らかになった。

【2】 PWD ラットの不安様症状に対する IHW の効果

続いて、PWD ラットの不安様症状に対する IHW の効果を検討するため、PWD ラットに IHW エキス剤を投与し、高架式十字迷路試験を用いて不安様症状を評価した。PWD ラットの不安様症状は、IHW エタノール抽出エキス (EE-IHW, 300 mg/kg) の投与により改善されたが、IHW 熱水抽出エキス (WE-IHW, 300 mg/kg) の投与では改善されなかった。また、EE-IHW の不安様症状改善作用における濃度依存性を検討したところ、低濃度 (30 mg/kg) および高濃度 (1000 mg/kg) では不安様症状の改善作用は認められず、中濃度の 300 mg/kg においてのみ不安様症状の改善作用が認められた。これらのことから、IHW は PWD ラットの不安症状に対して有効であり、その有効成分はエタノール抽出画分に含まれていることが示唆された。さらに、IHW の有効濃度範囲は限定されることも示唆された。

【3】 EE-IHW の不安様症状改善機序-GABA_A 受容体との関連性

【1】より、PWD ラットの不安様症状は、GABA_A 受容体の活性化によって改善されることが明らかになった。また、扁桃体の GABA_A 受容体の活性化は抗不安作用を示すことから、EE-IHW による不安様症状改善機序を明らかにするため、扁桃体における GABA_A 受容体をはじめとした GABA 神経系関連分子の発現量に対する、WE-IHW および EE-IHW の作用を比較検討した。PWD ラットの扁桃体では、GABA_A 受容体 $\beta 2$ サブユニット mRNA 量の有意な減少が認められ、EE-IHW (300 mg/kg) はその減少を有意に改善した。一方、WE-IHW では、改善作用は認められなかった。 $\beta 2$ サブユニット総蛋白量においても、EE-IHW (300 mg/kg) による蛋白量の増加傾向が認められた。このことから、EE-IHW による不安様症状改善効果には、扁桃体における $\beta 2$ サブユニット発現量の増加が寄与する可能性が示唆された。また、EE-IHW (300 mg/kg) は、抗不安作用および GABA 作動性の神経伝達増強作用を有する脳由来神経栄養因子 (BDNF) 蛋白量を有意に増加させた。以上のことから、EE-IHW (300 mg/kg) による不安様症状改善効果には、扁桃体における BDNF 発現量の増加ならびに GABA_A 受容体 $\beta 2$ サブユニット発現量の増加を介した GABA_A 受容体シグナルの増強が寄与していることが考えられた。

【4】 EE-IHW の不安様症状改善機序-5-HT 受容体との関連性

【1】より、PWD ラットの不安様症状は、5-HT_{1A} 受容体シグナルの活性化ならびに 5-HT₃ 受容体シグナルの非活性化によって改善されることが明らかになった。そこで、EE-IHW による不安様症状改善機序を明らかにするため、【3】と同様、扁桃体における 5-HT 受容体の発現量に対する、WE-IHW および EE-IHW の作用を比較検討した。EE-IHW (300 mg/kg) を投与した PWD ラットの扁桃体では、5-HT_{3A} 受容体 mRNA 量ならびに蛋白量の有意な減少が認められた。5-HT_{3A} 受容体は、5-HT₃ 受容体を構成する重要なサブユニットである。このこ

とから、EE-IHW (300 mg/kg) の不安様症状改善効果には、扁桃体における 5-HT_{3A} 受容体サブユニット発現量の減少を介した 5-HT₃ 受容体シグナルの減弱が寄与することが考えられた。

【総括】

本研究により、IHW は PMS の不安症状に対して有効であること、また、エタノール抽出画分の中に含まれる有効成分が不安症状の改善に寄与していることが示唆された。そして、IHW による不安症状改善効果には、BDNF 発現量ならびに GABA_A 受容体 $\beta 2$ サブユニット発現量の増加を介した GABA_A 受容体シグナルの増強、さらに、5-HT_{3A} 受容体サブユニット発現量の減少を介した 5-HT₃ 受容体シグナルの減弱が寄与していることが示唆された。このように、IHW は複数の作用を介して PMS の不安症状に働きかけることが可能であることが示唆された。ゆえに、IHW は生薬配合薬として、PMS 不安症状に対する大変有用な治療薬となりうることを考えられる。今後、本研究を通じた IHW の更なる普及と、より多くの女性の QOL の向上が期待される。

審査の結果の要旨

月経前症候群（PMS）は月経前の不快な精神・身体的症状を特徴とする疾患である。その中でも、精神症状であるイライラや不安は重症度が高く、かつ頻発する症状として認められ、それらの症状は多くの女性の生活の質（QOL）を障害する。ゆえに、イライラや不安の症状緩和は PMS 治療における主要な目標となりうる。しかし、PMS 精神症状の標準治療とされる SSRI や低用量経口避妊薬、低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤は副作用の発現が問題視され、あまり普及していないのが現状である。そこで、有望な補完代替療法として期待されているのが、漢方医学を理念とする生薬配合薬である。PMS に使用される生薬配合薬はいくつか存在するが、本研究では、その中でも一般用医薬品女性保健薬である命の母ホワイト（IHW）に着目した。PMS は疾患としての認識が低く、医療機関を受診していない女性は非常に多い。ゆえに、最も身近で手軽に入手が可能な IHW の有効性を解明することによって、PMS に悩む多くの女性の QOL 向上を目指した。

本研究では、PMS の不安症状に対する IHW の有効性を明らかにするため、ヒトの PMS 精神症状と同様の症状を示すモデル動物である PWD（Progesterone Withdrawal）ラットを用いて、PMS 様の不安症状に対する IHW の改善効果ならびに改善機序の検討を行った。

【1】 PWD ラットの不安様症状に対する IHW の効果

IHW のエキスを PWD ラットに投与し、高架式十字迷路試験を用いて不安様症状を検討した。PWD ラットの不安様症状は、IHW エタノール抽出エキス（EE-IHW, 300 mg/kg）の投与により改善されたが、IHW 熱水抽出エキス（WE-IHW, 300 mg/kg）の投与では改善されなかった。また、EE-IHW の不安様症状改善作用における濃度依存的な相関を検討したところ、低濃度（30 mg/kg）および高濃度（1000 mg/kg）では不安様症状の改善作用は認められず、中濃度の 300 mg/kg においてのみ不安様症状の改善作用が認められた。これらのことから、IHW は PMS 様の不安症状に対して有効であり、その有効成分はエタノール抽出画分に含まれていることが示唆された。さらに、IHW の有効濃度範囲は限定されることも示唆された。

【2】 EE-IHW による不安様症状改善機序の解明-GABA_A受容体との関連性

PWD ラットの不安様症状は、GABA_A受容体活性化薬の投与により改善される。また、扁桃体の GABA_A受容体活性化は、抗不安作用を示すことが知られている。そこで、扁桃体における GABA_A受容体をはじめとした GABA 神経系関連分子の発現量を解析した。PWD ラットの扁桃体では、GABA_A受容体 $\beta 2$ サブユニット mRNA 量が減少し、EE-IHW（300 mg/kg）はその減少を改善した。EE-IHW（300 mg/kg）による $\beta 2$ サブユニット総蛋白量の増加傾向も認められた。さらに、EE-IHW（300 mg/kg）は、抗不安作用および GABA 作動性の神経伝達増強作用を有する BDNF 蛋白量を増加させることも明らかになった。これらのことから、EE-IHW の不安様症状改善効果には、扁桃体における BDNF および GABA_A受容体 $\beta 2$ サブユニット発

現増加を介した GABA_A 受容体シグナルの増強が寄与することが示唆された。

【3】EE-IHW の不安様症状改善機序の解明-5-HT 受容体との関連性

PWD ラットの不安様症状は、5-HT_{1A} 受容体活性化薬ならびに 5-HT₃ 受容体阻害薬の投与により改善される。そこで、扁桃体における 5-HT 受容体の発現量を解析した。EE-IHW (300 mg/kg) を投与した PWD ラットの扁桃体では、5-HT₃ 受容体を構成する重要なサブユニットである 5-HT_{3A} 受容体発現量が有意に減少した。このことから、EE-IHW の不安様症状改善効果には、扁桃体における 5-HT_{3A} 受容体サブユニット発現量の減少を介した 5-HT₃ 受容体シグナルの減弱が寄与することが考えられた。

本研究により、IHW は PMS の不安症状に対して有効であること、また、GABA 神経系と 5-HT 神経系の双方から不安に働きかけ、PMS 不安症状を改善することが示唆された。ゆえに、IHW は生薬配合薬として、PMS 不安症状に対する大変有用な治療薬となりうることが考えられた。本研究を通じて、IHW の更なる普及と女性の QOL の向上が期待される。公聴会での発表態度、分かりやすい発表内容とスライド提示、質疑に対する応答も活発で問題なく完了した。従って本論文を薬学研究科の博士論文として承認する。